



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102019013961-7 A2



(22) Data do Depósito: 05/07/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 19/01/2021

(54) **Título:** MONITORAMENTO IN LINE PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO

(51) **Int. Cl.:** C12M 1/34.

(52) **CPC:** C12M 41/32.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; AMANDA DAMASCENO LEÃO; LEANDRO DE MOURA FRANÇA; JABSON HERBER PROFIRO DE OLIVEIRA; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES.

(57) **Resumo:** MONITORAMENTO IN LINE PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO. A presente patente de invenção descreve o processo de monitoramento in line da produção de Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) por uma sonda de infravermelho com capacidade de leitura no infravermelho próximo (NIR), esse monitoramento permite a avaliação da qualidade dos HDL produzidos e controle de suas características, que são fundamentais para a produção de sistemas de liberação de fármacos seguros e passíveis de comercialização. O presente trabalho realizou o monitoramento da síntese dos HDL Zn_2Al-Cl e Mg_2Al-Cl para explicar o mecanismo e a cinética de formação desses materiais em meio orgânico pelo método de coprecipitação. Os dados foram tratados quimiometricamente através da análise de componentes principais (PCA) e ainda foi possível aplicar a resolução de curva multivariada com mínimos quadrados alternados (MCR-ALS) para demonstrar a cinética de formação dos materiais.

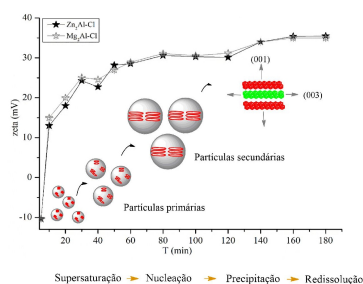


Figura 1

MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO

→ Campo da invenção

001. A presente tecnologia descreve o processo de monitoramento *in line* da produção de Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL) por uma sonda de infravermelho com capacidade de leitura no infravermelho próximo (NIR).

→ Fundamentos da invenção

002. Hidróxidos duplos lamelares (HDL) são materiais sintéticos ou naturais, estruturados bidimensionalmente e capazes de interagir e transportar moléculas orgânicas. Eles são constituídos por camadas de hidróxido de metal carregadas positivamente e dispostas sucessivamente em lamelas, as quais são organizadas em unidades octaédricas com um cátion central circundado por hidroxilas (Fron del et al., 1970; Hwang et al., 2018).

003. A presença dos cátions trivalentes resulta em camadas carregadas positivamente que são ligadas a ânions hidratados na região interlamelar por meio de ligações de hidrogênio, efeitos eletrostáticos e forças dispersivas permitindo a formação das camadas (Fron del et al., 1970).

004. A combinação de diferentes cátions, ânions e rotas sintéticas fornece um grande número de composições de HDL adaptadas às propriedades químicas desejadas, permitindo amplas aplicações em diferentes campos da ciência, como a catálise (Hwang et al., 2018; Li et al., 2014; Zhu e Xu, 2017), adsorção (Hudcová et al., 2017; Qiu, 2015; Wang, 2016), retardadores de chama (Gao et al., 2014; Wang et al., 1881), proteção contra erosão (Ferreira, 2010) e transporte de biomoléculas

(Jácome-Acatitla et al., 2014; Mei et al., 2017). Além disso, proporcionam maior solubilidade, estabilidade e alteração na liberação da molécula intercalada ou adsorvida, para que possam ser utilizados para o carregamento de fármacos.

005. Devido à ampla gama de aplicações de HDL, há um interesse geral em estabelecer a produção industrial desses materiais (Lima et al., 2009; Liu et al., 2006), a preparação de HDL em larga escala é apresentada na literatura científica e patentes. As patentes de processo estão relacionadas, geralmente, a um método de produção específico, como por exemplo o pedido de patente EP 1840113 A1 que trata do processo de produção de HDL por calcinação para revestimento de materiais; o pedido de patente US 5358701A que aborda a utilização de HDL para a remoção de óxidos de enxofre e nitrogênio por adsorção; o pedido de patente US6852670B1 que descreve o processo de produção de HDL com compostos de intercalação de grandes dimensões e ausência de carga e o pedido de patente WO2007065877A1 contendo o processo de produção de HDL organomodificado.

006. O sucesso de qualquer matriz sintética depende de sua síntese controlada e reproduzível, além da compreensão de sua formação e estrutura, desta forma, a formação de HDL desperta muito interesse. Em meio aquoso, por exemplo, observa-se que dependendo do tamanho do ânion intercalado pode ocorrer aglomeração irreversível e formação de fase (Neves, 2016; Sun, Neupeger, Dey, 2015; Sun e Dey, 2015; Xu et al., 2006; Zhao et al., 2002), trabalhos acadêmicos já abordam parâmetros críticos para sua obtenção, como a concentração das soluções salinas, a taxa de agitação e taxa de adição dos sais (Sun, Neupeger, Dey, 2015; Sun e Dey, 2015).

007. No entanto, não são descritos pedidos de patentes envolvendo métodos de controle para a avaliação da qualidade e reprodutibilidade de lotes de síntese de HDL, na prospecção realizada não foram

encontradas patentes relacionadas ao controle de produção de HDL, nem patentes relacionadas a aplicação do NIR como método de análise, demonstrando o ineditismo da presente patente. A seguir estão relacionados os descritores utilizados na plataforma Derwent Innovations Index - DII (Web of Science/ Clarivate Analytics) na busca.

008. TS= ("Near infrared" and "Layered double hydroxides" and "In-process control") = 0; TS= ("Near infrared" and "Layered double hydroxides" and "Clays") = 0; TS= ("In-process control" and "Clays") = 0; TS= ("Near infrared" and "Layered double hydroxides") = 0; TS= ("Layered double hydroxides" and "In-process control") = 0.

009. Nesse contexto, a espectroscopia de infravermelho próximo (NIR) pode ser uma ferramenta eficiente e avançada para o monitoramento contínuo da síntese de HDL por permitir a aquisição de dados úteis para controlar o processo (tecnologia analítica de processos - PAT) e o *endpoint* de forma multivariada (Cozzolino, 2015). O NIR tem sido aplicado na caracterização final de argilas catiônicas naturais (Keller et al. 2004; Roush 2005; Cheng et al. 2010) e poucos estudos usam o NIR para a caracterização de HDL como produto final (Zhang et al., 2011), mostrando a potencial inovação da aplicação desta técnica.

010. A espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) vem sendo utilizada como um método não destrutivo para a caracterização de materiais (PENTRA et al., 2009) (AS; TS, 2004). Sua aplicabilidade é bem diversificada sendo utilizada em diversos segmentos, tais como na área agrícola (ALLRED et al., 2018), alimentícia (RYU et al., 2018) e no monitoramento de reações orgânicas (JIE et al., 2018).

011. No NIR as vibrações moleculares resultam em transições harmônicas (overtones), sobretons e bandas de combinação (XIAO et al., 2018). Os sobretons são bandas com valores de frequência correspondentes a múltiplos inteiros daqueles das vibrações normais, enquanto as

bandas de combinação são combinações lineares das frequências normais ou múltiplos inteiros destas (GIESE et al., 2018).

012. Como as absorções são de baixa intensidade, ocorrem sobreposições e combinações das ligações tornando a interpretação das bandas complexa. Desta forma, é necessário recorrer a métodos estatísticos para que as informações contidas nos espectros sejam correlacionadas com os métodos analíticos convencionais (DE SANTANA; DE SOUZA; POPPI, 2018).

013. Através da quimiometria os dados experimentais medidos pelo NIR são transformados em informações quimicamente relevantes a partir de métodos estatísticos, matemáticos e informáticos (WATANABE et al., 2018).

014. Dentro da quimiometria, a calibração multivariada é amplamente utilizada para o tratamento de dados espectrais. As principais técnicas de análise multivariada para a elaboração de modelos são análise por componentes principais (PCA), regressão linear múltipla (MLR), regressão por componentes principais (PCR) e mínimos quadrados parciais (PLS) (WATANABE et al., 2018).

015. A PCA é uma das ferramentas da quimiometria que têm como objetivo principal reduzir a dimensionalidade do conjunto de dados original possibilitando que as informações mais relevantes fiquem concentradas nas primeiras componentes e as de menor importância nas últimas (GIESE et al., 2018).

016. A regressão PLS é usada para análises quantitativas, nela, tanto a matriz das variáveis independentes X como a das variáveis dependentes Y são combinações lineares obtidas via componentes principais (KILLNER; ROHWEDDER; PASQUINI, 2011).

017. No entanto, para a aplicação de qualquer análise multivariada, os dados espectrais devem ser pré-processados, ou seja, corrigidos,

pois sofrem inúmeras interferências. O pré-tratamento espectral consiste na utilização de técnicas que permitem reduzir, eliminar ou padronizar o impacto desses fatores não desejáveis nos espectros, sem alterar a informação espectroscópica contida neles (BEGHI et al., 2018).

018. A espectroscopia NIR tem sido usada no Quality by Design (QbD) para acompanhar processos industriais e auxiliar na compreensão de parâmetros de processo que afetam a qualidade dos produtos finais (ALEIXANDRE-TUDO et al., 2018), como na formulação de medicamentos e no desenho de processos (ZHANG; MAO, 2017) (CHEMISTRY et al., 2000).

019. Também podem ser encontrados trabalhos *in vivo* utilizando o NIR como ferramenta para análises qualitativas e quantitativas, como para mensurar a oxigenação tecidual (HAMAOKA et al., 2011), monitoramento da temperatura corporal em procedimentos criogênicos como a criocirurgia ou a criolipólise seletiva (SAJJADI et al., [s.d.]).

020. O presente trabalho realizou o monitoramento da síntese dos HDL Zn_2Al-Cl e Mg_2Al-Cl para explicar o mecanismo e a cinética de formação desses materiais em meio orgânico pelo método de coprecipitação. Os dados foram tratados quimiometricamente através da análise de componentes principais (PCA) e ainda foi possível aplicar a resolução de curva multivariada com mínimos quadrados alternados (MCR-ALS) para demonstrar a cinética de formação dos materiais. O monitoramento por NIR permite a avaliação da qualidade dos HDL produzidos e controle de suas características, que são fundamentais para a produção de sistemas de liberação de fármacos seguros e passíveis de comercialização.

→ Breve descrição da invenção

021. A presente invenção possibilitou o monitoramento da síntese dos HDL $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ em meio orgânico pelo método de coprecipitação em valor de pH constante, desenvolvido por Miyata (1975).

022. A presente invenção possibilitou explicar o mecanismo e a cinética de formação desses materiais pelo tratamento dos dados quimio-metricamente através da análise de componentes principais (PCA) e resolução de curva multivariada com mínimos quadrados alternados (MCR-ALS) para demonstrar a cinética de formação. A presente invenção teve os dados NIR corroborados pelas técnicas de difratometria de raio X, potencial zeta, espectroscopia de raio X de energia dispersiva e microscopia eletrônica de varredura.

→ Descrição detalhada da invenção

023. A síntese por coprecipitação foi realizada em pH constante (Miyata e Okada, 1977) em solução de metanol. O sistema utilizado consistiu de um balão de três entradas acoplado a funis de adição, eletrodo (eletrodo de solução orgânica) e sonda NIR. Em um dos funis foi adicionado KOH ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) e o outro $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($3,91 \times 10^{-3} \text{ mol}$) e $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($1,30 \times 10^{-3} \text{ mol}$), que foram adicionados gota a gota ao balão até se atingir um pH de $9,5 \pm 0,5$ para o $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$. Para HDL $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, as soluções adicionadas foram KOH ($2 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$) e ZnCl_2 anidro ($6,03 \times 10^{-3} \text{ mol}$) e $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($3,01 \times 10^{-3} \text{ mol}$) até se atingir pH $7,5 \pm 0,5$. Os reagentes $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, KOH, $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ anidro foram obtidos da Sigma Aldrich®. O metanol foi obtido da Merck.

024. O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e monitorada pela sonda NIR *in situ* durante 180 minutos. A aquisição foi de 1 espectro/min, com uma média de 64 varreduras na faixa de 10.000 a 4.000 cm^{-1} , o *background* de leitura foi adquirido em

metanol, o meio da síntese. O equipamento consiste de um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier FOMA FTLA 2000-160 GRAMS A / I acoplado à sonda SS316L em aço inoxidável FLEX-NIR-12S-300HT/081204/1, janela ótica safira e faixa espectral NIR de 400nm - 2200nm.

025. A matriz de dados brutos foi organizada por lote, utilizando 3 lotes de processo para cada LDH, com Mg_2Al-Cl e Zn_2Al-Cl . Os mais adequados pré-processamentos foram a 1º derivada, com janela de 15 pontos e polinômio de primeira ordem, seguido do centro médio. O modelo construído foi o PCA e o MCR-ALS aumentado. Com os resultados do MCR-ALS, os perfis de concentração foram utilizados para atingir a curva do modelo cinético.

026. Alíquotas de cada sistema foram coletadas após 5 min de síntese, a cada 10 min durante a primeira hora de síntese e a cada 20 min durante a segunda e terceira hora de síntese. Os valores de pH foram os mesmos que os utilizados para as sínteses, pH de $9,5 \pm 0,5$ foi atingido para Mg_2Al-Cl e pH de $7,5 \pm 0,5$ para Zn_2Al-Cl . As medições foram realizadas no equipamento Zetasizer Nano ZSP Malvern.

027. Alíquotas da síntese dos dois sistemas foram coletadas, as micrografias foram realizadas em microscópio eletrônico de varredura (MEV) com cânula de emissão em campo, marca FEI, modelo Quanta FEG 250, com tensão de aceleração de 1 a 30 kV, equipado com SDS de SDD (Detectores de desvio de silício), marca Ametek, modelo HX-1001, detector Apollo X-SDD. As amostras foram fixadas em fita adesiva dupla-face de carbono e cobertas com ouro no metalizador, marca Quorum, modelo Q150R, por 30s a 20 mA por plasma gerado em atmosfera de argônio.

028. Os difratogramas de pó de LDH foram obtidos no difratômetro Rigaku, modelo miniflex, através de raios-X gerados por ânodo Cu K α

operado a 30 Kv de tensão, corrente de 15 mA e filtro de Ni, com faixa de varredura (2θ) de 1,5 a 70 ° a um passo de 0,02 ° por segundo.

→ Resultados e discussão

029. Na síntese de HDL, os sais adicionados simultaneamente a KOH são inicialmente convertidos momentaneamente em produtos intermediários de hidróxidos, como $\text{Al}(\text{OH})_3$ e $\text{Zn}(\text{OH})_2$, que se dissolvem até a formação do produto final $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}$ e $\text{Zn}_2\text{Al}-\text{Cl}$ (Whang et al. 2012; Sun e Dey; 2015).

030. As medidas do potencial eletrocinético (Fig.1) mostraram que no início da síntese, ambos os HDL apresentam baixas devido aos fenômenos de nucleação (Sun, Dey, 2015a), que ocorrem com maior velocidade (5min-80min) e levam a formação de partículas iniciais instáveis.

031. Após 80 min de síntese o ζ atinge + 30mV indicando maior estabilidade das partículas, esta maior estabilidade surge devido à redução da nucleação e aparência dos processos de recristalização. Estes fenômenos são opostos entre si e ocorrem a uma taxa mais lenta ao longo do tempo, devido à maior cristalinidade do HDL.

032. Conforme relatado na literatura, as cargas dos metais divalentes são compensadas pelas hidroxilas dispostas nos ápices das lamelas em formação. Dessa forma, o aumento de ζ pode ser atribuído ao aumento percentual do cátion trivalente que gera a densidade de carga nas lamelas (Hanaor et al, 2012; Lee et al, 2015; Sun, Dey, 2015). A mudança de ζ é atribuída à mudança na composição lamelar, o aumento percentual de Mg^{2+} , Al^{3+} em $\text{Mg}_2\text{Al}-\text{Cl}$ e Zn^{2+} , Al^{3+} e $\text{Zn}_2\text{Al}-\text{Cl}$ (Figuras 9-16).

033. Através das micrografias dos pontos coletados (Fig. 2) e (Fig. 3) o crescimento da HDL e sua morfologia discóide podem ser monitorados.

034. As partículas evoluem a partir de partículas primárias com formato discóide, devido à taxa de crescimento evitada na reflexão 001 (DRX na Fig. 4), que possui maior densidade de carga e entalpia de hidratação. Em contraste, a aglomeração das partículas ocorre principalmente nas bordas da superfície, onde a densidade de carga e a entalpia são as mais baixas, permitindo o crescimento horizontal das lamelas, em detrimento da região central (DRX na Fig. 4) (Bocclair et al., 1999; Bocclair e Braterman, 1999; Neves, 2016; Zhao et al., 2002).

035. Partículas primárias tornam-se secundárias através do crescimento agregado, seu tamanho depende da extensão da aglomeração irreversível, que depende da densidade de carga superficial e entalpia de hidratação das partículas primárias cristalizadas. Superfícies com bordas de alta energia crescem a uma taxa maior do que a superfície basal de baixa energia promovendo a orientação de crescimento, como mostrado na microscopia de HDL pós-síntese (Fig. 2 e 3) há a formação de discoide de forma que minimiza a energia superficial. Estes resultados mostram que o processo de crescimento da LDH em meio orgânico é semelhante à orientação em meio aquoso (Sun e Dey, 2015; Sun, Neuperger, Dey, 2015).

036. O espaço intercamadas para o d_{003} foi obtido pela equação de Bragg e foi de aproximadamente $7,0\text{\AA}$ para todas as amostras (Fig.4), que estão de acordo com os valores reportados para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ HDL (Miyata, 1975). Embora o sistema esteja sob atmosfera de nitrogênio, o CO_3^{2-} pode ser intercalado em HDL devido à sua adsorção nos reagentes, como os pellets de KOH.

037. Os espectros brutos, relacionados ao processo de síntese, são apresentados na faixa de 10.000 a 4.000 cm^{-1} (Fig. 5), demonstrando um

deslocamento de bandas em torno de 5.500 e 7.000 cm^{-1} , principalmente relacionado à formação de hidróxidos, regiões e um aviso espalhamento na faixa de 7.500 a 10.000 cm^{-1} , de acordo com a precipitação da HDL (Zhang et al., 2011).

038. Através da análise de PCA é possível observar quais são os componentes mais importantes (parâmetros) relacionados a um processo/reação; para os dados de síntese de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, dois componentes (parâmetro) relevantes para a formação de HDL são apresentados.

039. Ambos os dados do escore trazem as informações relacionadas ao caminho da síntese, levando à formação da HDL, sendo o primeiro passo, correspondendo ao processo de nucleação das partículas (o passo rápido) confirmado pelo potencial eletrocinético (MEV e EDS). E o segundo, representado principalmente pela cristalização, passo mais lento, devido ao aumento progressivo da cristalinidade.

040. A principal diferença na síntese entre $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ está relacionada à taxa de formação desses HDL no processo de síntese. Assim, avaliando as cargas de PCA (Figuras 6b e 7b, respectivamente), a formação de HDL é essencialmente observada aumentando a intensidade das bandas em 7.198 e 7.437 cm^{-1} devido ao alongamento de hidroxila na estrutura octaédrica associada à formação de camadas e o primeiro harmônico da água ($2\nu\text{H}_2\text{O}$) (Madejová et al., 2000; Pentra et al., 2009; Zhang et al., 2011; Sun e Dey, 2015).

041. A constante de solubilidade (K_{ps}) de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (a 25 °C) é menor que a constante para o $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, que afeta a supersaturação e facilita a rápida precipitação do Al^{3+} em sua forma de hidróxido e o valor de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (a 25 °C) K_{ps} também apresenta solubilidade superior sobre o $\text{Al}(\text{OH})_3$, apresentando o mesmo comportamento na formação de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ (Sun e Dey; 2015, 2015b). Além disso, o valor para a entropia (S) dos hidróxidos corrobora com os resultados de K_{ps} , tendo o $\text{Al}(\text{OH})_3$

uma maior entropia e, portanto, maior espontaneidade para reagir e formar a camada para ambos, $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, representado pelo primeiro componente principal. Os valores K_{ps} e S são apresentados na Figura 17.

042. No que diz respeito à solubilidade dos reagentes e espécies intermediárias, foi realizado um ensaio alterando a razão de adição dos reagentes. O ensaio foi realizado no quarto lote de $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, e os valores do escore do PCA (Figura 7a e c) demonstram uma quebra no padrão de síntese. A primeira característica importante a ser avaliada é o encaixe não sobreposto para os diferentes lotes, o que acontece porque a variabilidade no volume de adição de reagente, que é controlada manualmente por um controlador de pH, sua variação é visualizada principalmente pelo PC2. A variação do quarto lote (azul claro na Figura 7c) pode ser evidenciada por uma quebra no platô, e após a correção na adição, diluiu-se e os escores foram relacionados ao passo inicial. Por causa disso, as sínteses só puderam ser monitoradas até 112 minutos.

043. A análise MCR-ALS foi realizada para atingir o perfil de concentração relativa da síntese de HDL. Os modelos MCR-ALS apresentaram falta de ajuste de 7,5 e 10,1% para a síntese de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, respectivamente. O valor pode ser considerado adequado devido ao controle manual da adição de reagente, que é responsável pela maior variação no processo de síntese de HDL. O perfil de concentração foi obtido para os reagentes consumidos e para os produtos, em relação ao perfil de espectros adequado devido a um processo de síntese. Infelizmente, os espectros otimizados não corresponderam aos espectros reais devido à aquisição de fundo, que não forneceu um espectro NIR relacionado à amostra, mas relacionado a modificações no sistema durante o processo de síntese. No entanto, os perfis de concentração adquiridos representam o consumo de ambos os reagentes e a aparência da HDL,

de acordo com a literatura (Sun, X., Dey, S.K., 2015). Os perfis de concentração de produtos para três lotes são apresentados na Figura 8.

044. As curvas cinéticas foram obtidas ajustando-se uma curva de regressão aos perfis de concentração, obtendo-se uma curva polinomial de segunda ordem representada pela equação 1.

$$F(x) = p_1x^2 + p_2x + p_3 \quad (\text{Equação 1})$$

045. Os gráficos de tais funções são dadas por parábolas, assim as concentrações máximas são dadas através das coordenadas de vértice da mesma:

$$V = (x_{MAX}, y_{MAX})$$

Além disso, essas funções estão aumentando em todo o intervalo $[0, x_{MAX}]$. Assim, em cada caso, temos:

$$\text{Mg}_2\text{Al-Cl: } x_{MAX} = \frac{6,77 \cdot 10^{-4}}{4,48 \cdot 10^{-6}} = 151 \text{ min} \quad (\text{Equação 2})$$

$$\text{Zn}_2\text{Al-Cl: } x_{MAX} = \frac{4,86 \cdot 10^{-4}}{3,54 \cdot 10^{-6}} = 137 \text{ min} \quad (\text{Equação 3})$$

046. Considerando as curvas ajustadas para o modelo cinético e cálculos 1 e 2, o $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ apresentou a taxa de formação mais rápida atingindo a concentração máxima em 137min, concordando com os menores valores de K_{sp} e os maiores valores de S para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$. Após atingir as concentrações máximas, 137min para $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e 151min para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, as concentrações permanecem inalteradas devido ao alto grau de cristalinidade alcançado pelos materiais.

047. Esses resultados são corroborados pelos dados apresentados por MEV, DRX e potencial eletrocinético que sugerem um estágio inicial rápido devido à nucleação, e um segundo estágio mais lento, devido à cristalização e redissolução da HDL.

→ Conclusão

048. Devido aos resultados obtidos por quimiometria, potencial eletrocinético, EDS e informações teóricas, infere-se que os mecanismos que governam a formação da HDL envolvem supersaturação, nucleação, precipitação e redissolução em duas etapas.

049. O monitoramento da reação de síntese da HDL utilizando o NIR como ferramenta analítica e quimiométrica permitiu verificar o processo de formação da HDL e propor um modelo cinético de segunda ordem e a HDL $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ apresentou maior taxa de formação em relação ao $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$. Desta forma, a combinação de técnicas é adequada para o controle e avaliação do processo de síntese de HDL e identificação de seus pontos críticos.

→ Descrição das figuras

050. Figura 1. Determinação do potencial eletrocinético, a figura mostra o início da síntese de ambos os HDL apresentam baixa estabilidade (5min-80min) e levam a formação de partículas iniciais instáveis. Após 80 min de síntese o ζ atinge + 30mV indicando maior estabilidade das partículas, devido à redução da nucleação e aparência dos processos de recristalização.

051. Espectroscopia de raios X por dispersão de energia para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ para os tempos de a) 5 (Figura 9), b) 15 (Figura 10), c) 30 (Figura 11), d) 60 minutos (Figura 12) e para $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ nos tempos de e) 5 (Figura 13), f) 15 (Figura 14), g) 30 (Figura 15), h) 60 minutos (Figura 16). A porcentagem de carbono vem da fita de suporte e a porcentagem de ouro vem da metalização das amostras.

052. Figura 2. Micrografias eletrônicas de varredura para $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, 1a-4a micrografias com aumento de 50.000 X, de 1b-4b micrografias com aumento de 10.000 X.

053. Figura 3. Micrografias eletrônicas de varredura para $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, 1a-4a micrografias com aumento de 50.000 X, de 1b-4b micrografias com aumento de 10.000 X.

054. Figura 4. Difrátogramas de raio X do pó de $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ com faixa de varredura (2θ) de 1,5 a 70°.

055. Figura 5. Dados brutos NIR da síntese de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ de um lote.

056. Figura 6. PCA na síntese de $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, em (a) gráfico de pontuação $\text{PC1} \times \text{PC2}$; (b) gráfico de carregamentos; (c) gráfico de pontuação no PC1.

057. Figura 7. PCA na síntese de $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$, em (a) gráfico de pontuação $\text{PC1} \times \text{PC2}$; (b) gráfico de carregamentos; (c) gráfico de pontuação no PC1.

058. Figura 17. Valores de K_{ps} (mol/L) e S em $\text{J}/^\circ\text{K.mol}$ a 25°C.

059. Figura 8. Perfil de concentração do MCR-ALS para a síntese de (a) $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, (b) $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e suas respectivas curvas cinéticas.

→ Referências

060. Aleixandre-tudo, J. L.; Nieuwold, H., Aleixandre, J.L., Toid, W.D. Chemometric compositional analysis of phenolic compounds in fermenting samples and wines using different infrared spectroscopy techniques. **Talanta**, v. 176, n. August 2017, p. 526-536, 2018.

061. Allred, B., Eash, N., Freeland, L., Martinez, L., Wishart, D., Effective and efficient agricultural drainage pipe mapping with UAS thermal infrared imagery: A case study. **Agricultural Water Management**, v. 197, p. 132-137, 2018.

062. Zviagina, B.B., McCarty, D.K., Srodón, J., Drits, V.A. Interpretation of infrared spectra of dioctahedral smectites in the region of oh-stretching vibrations. V. 52, n. 4, p. 399-410, 2004.

063. Beghi, R., Giovenzana, V., Tugnolo, A., Guidetti, R.

Application of visible/near infrared spectroscopy to quality control of fresh fruits and vegetables in large-scale mass distribution channels: a preliminary test on carrots and tomatoes. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 7, p. 2729-2734, 2018.

064. Bocclair, J.W., Braterman, P.S., Jiang, J., Lou, S., 1999. Layered Double Hydroxide Stability . 2 . Formation of Cr (III) - Containing Layered Double Hydroxides Directly from Solution. **Chemistry of Materials** 11, 2, 303-307.

065. Cheng, H., Yang, J., Liu, Q., Zhang, J., Frost, R.L. A spectroscopic comparison of selected Chinese kaolinite, coal bearing kaolinite and halloysite—a midinfrared and near-infrared study, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy** 77 (2010) 856-861.

066. Cozzolino, D., 2015. State of the art, advantages and drawbacks on the application of vibrational spectroscopy to monitor alcoholic fermentation (beer and wine). **Appl. Spectrosc. Rev.** 4928, 00-00. <https://doi.org/10.1080/05704928.2015.1132721>.

067. Daisaku Ikematsu, Takeshi Okumiya, Layered double hydroxide peelable in water, and production process and use thereof. EP Pat. 1840113A1, 22 de dez. de 2004.

068. de Santana, F. B.; de Souza, A. M.; Poppi, R. J. Visible and near infrared spectroscopy coupled to random forest to quantify some soil quality parameters. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 191, p. 454-462, 2018.

069. Frondel, C., Gastuche, M.C., Brown, G., Mortland, M.M., 1970. 4) K. Tanabe, “Solid Acids and Bases”, Kodansha, Tokyo and Academic Press, New York, London(1970) Chap. 4 and 5. 295.

070. Gao, Y., Wu, J., Wang, Q., Wilkie, A., Hare, D.O., 2014. Flame retardant polymer/ layered double hydroxide nanocomposites. **Journal of Materials Chemistry A**. 2(29)

<https://doi.org/10.1039/c4ta01030b>.

071. Giese, E., Winkelmann, O., Rohn, S., Fritsche, J. Determining quality parameters of fish oils by means of ^1H nuclear magnetic resonance, mid-infrared, and near-infrared spectroscopy in combination with multivariate statistics. **Food Research International**, v. 106, n. August 2017, p. 116-128, 2018.

072. Hamaoka, T., McCully, K.K., Niwayama, M., Chance, B. The use of muscle near-infrared spectroscopy in sport, health and medical sciences: recent developments. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 369, n. 1955, p. 4591-4604, 2011.

073. Hanaor, D., Michelazzi, M., Leonelli, C., Sorrel, C.C., 2012. The effects of carboxylic acids on the aqueous dispersion and electrophoretic deposition of ZrO_2 . **Journal of the European Ceramic Society**. 32, 235-244.

074. Hudcová, B., Veselská, V., Filip, J., Číhalová, S., Komárek, M., 2017. Highly effective Zn(II) and Pb(II) removal from aqueous solutions using Mg-Fe layered double hydroxides: Comprehensive adsorption modeling coupled with solid state analyses, **Journal of Cleaner Production** 171, 944 - 953.

<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.10.104>.

075. Hwang, J., Kim, H.M., Shin, S., Sun, Y., 2018. Designing a High-Performance Lithium - Sulfur Batteries Based on Layered Double Hydroxides - Carbon Nanotubes Composite Cathode and a Dual-Functional Graphene - Polypropylene - Al_2O_3 Separator. **Advanced functional materials** 17, 1-12.

<https://doi.org/10.1002/adfm.201704294>.

076. Jácome-Acatitla, G., Tzompantzi, F., López-González, R., García-Mendoza, C., Alvaro, J.M., Gómez, R., 2014. Photodegradation of sodium naproxen and oxytetracycline hydrochloride in aqueous

medium using as photocatalysts Mg-Al calcined hydrotalcites. **J.**

Photochem. Photobiol. A Chem. 277, 82-89.

<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2013.12.014>.

077. JIE, X., Liu, J., Peng, A., Huang, J., Zhang, Y., Whang, X., Tian, Z. A new colorimetric, near-infrared fluorescent probe for rapid detection of palladium with high sensitivity and selectivity. **Talanta**, v. 183, p. 164-171, 2018.

078. Kelkar, C.P., Schutz, A.A., 1997. Ni-, Mg- and Co-containing hydrotalcite-like materials with a sheet-like morphology: synthesis and characterization. **Microporous Materials** 10, 163-172.

079. Killner, M. H. M.; Rohwedder, J. J. R.; Pasquini, C. A PLS regression model using NIR spectroscopy for on-line monitoring of the biodiesel production reaction. **Fuel**, v. 90, n. 11, p. 3268-3273, 2011.

080. Lee, W., Kim, E., Choi, J., Lee, K.B., 2015. Kinetic Analysis of Secondary Crystal Growth for Hydrotalcite Film Formation. **Cryst. Growth Des.** 2015, 15, 884-890. <https://doi.org/10.1021/cg5016737>.

081. Li, C., Wei, M., Evans, D.G., Duan, X., 2014. Layered Double Hydroxide-based Nanomaterials as Highly Efficient Catalysts and Adsorbents. **Journal Small** 10, 22, 4469-4486. <https://doi.org/10.1002/sml.201401464>.

082. Lima, E., Valente, J.S., Manuel, S., Central, E., 2009. Method for Large-Scale Production of Multimetallic Layered Double Hydroxides: Formation Mechanism. **Chemistry of Materials** 21, 5809-5818. <https://doi.org/10.1021/cm902377p>.

083. Liu, J., Huang, X., Li, Y., Sulieman, K.M., He, X., 2006. Facile and Large-Scale Production of ZnO / Zn - Al Layered Double Hydroxide Hierarchical Heterostructures. **Physical Chemistry** 110, 21865-21872.

084. Madejová, J., Bujdák, J., Petit, S., Komadel, P., 2000. Effects of chemical composition and temperature of heating on the

infrared spectra of Li-saturated dioctahedral smectites. (I) Mid-infrared region. **Clay Miner.** 35, 739-751.

<https://doi.org/10.1180/000985500547160>.

085. Mei, X., Xu, S., Hu, T., Peng, L., Gao, R., Liang, R., Wei, M., Evans, D.G., 2017. Layered double hydroxide monolayers for controlled loading and targeted delivery of anticancer drugs. **Nano Research** 11, 1, 195 - 205. <https://doi.org/10.1007/s12274-017-1619-y>.

086. Miyata, S., Okada, A., 1977. Synthesis of hydrotalcite-like compounds and their physico - chemical properties-- the systems Mg^{2+} - Al^{3+} - SO_4^{2-} and Mg^{2+} - Al^{3+} - CrO_4^{2-} . **Clays and Clays Minerals.** 25, 14-18.

087. Neves, C., 2016. Control of Crystallite and Particle Size in the Synthesis of Layered Double Hydroxides : Macromolecular Insights and a complementary modeling tool. **Journal of Colloids and Interfaces Science** 468, 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.01.038>.

088. Ogawa, M., Asai, S. Method for manufacturing anion-layered double hydroxide intercalation compounds and compounds produced thereby, US Pat. 6852670B1, 6 de abril de 1999.

089. Pentra, M., Pa, H., Komadel, P., Madejova, J., 2009. **Vibrational Spectroscopy Near-infrared spectroscopy : A powerful tool in studies of acid-treated clay minerals** 49, 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2008.08.001>.

090. Pinnavaia, T.J., Amarasekera, J. Process of using layered double hydroxides as low temperature recyclable sorbents for the removal of SOx from flue gas and other gas streams, US Pat. US5358701A, 16 de Nov. 1992.

091. Qiu, M.C.W.G.D.S.Y.P., 2015. A novel manganese-oxide / biochar composite for efficient removal of lead (II) from aqueous solutions. **Enviroment science technology** 12, 1719-1726. <https://doi.org/10.1007/s13762-014-0538-7>.

092. Roush, TL. Near-infrared (0.67-4.7 [μ m]) optical constants

estimated for montmorillonite, Icarus 179 (2005) 259-264 XP005153165, ISSN: 0019-1035. DOI:10.1016/J.

093. RYU, Y., Jung, W.Y., Son, H., Ju, B.S. Blast Responses and Vibration of Flood-Defense Structures under High-Intensity Blast Loadings. v. 2018, 2018.

094. Sajjadi, A. Y., Manstein, D., Carp, S.A. Measuring temperature induced phase change kinetics in subcutaneous fatty tissues using near infrared spectroscopy , magnetic resonance imaging and optical coherence tomography (Conference Presentation). v. 10037, p. 2250898, [s.d.].

095. Schomaker, E., Winters, R., WO Pat. 2007065877A1. 14 de jun. de 2007.

096. Sun, X., Dey, S.K., 2015. Insights into the Synthesis of Layered Double Hydroxide (LDH) Nanoparticles : Part 2 . Formation Mechanisms of LDH. **Colloid Interface Sci.** 458, 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.06.025>.

097. Sun, X., Neuperger, E., Dey, S.K., 2015. Insights into the Synthesis of Layered Double Hydroxide (LDH) Nanoparticles : Part 1. Optimization and controlled synthesis of chloride-intercalated LDH. **J. Colloid Interface Sci.** 459, 264-272. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.07.073>.

098. Zhang, P., Qian, G., Cheng, H., Yang, J., Shi, H., Frost, R.L. 2011. Near-infrared and mid-infrared of Na-dodecylbenzenesulphate intercalated into hydrocalumite chloride (CaAl-LDH-Cl). **Spectrochimica Acta Part A: Molecular e Biomolecular Spectroscopy** 79(548-553).

099. Zhao, Y., Li, F., Zhang, R., Evans, D.G., Duan, X., 2002. Preparation of Layered Double-Hydroxide Nanomaterials with a Uniform Crystallite Size Using a New Method Involving Separate Nucleation and Aging Steps. **Chemistry materials** 14, 4286-4291.

100. Zhu, R., Xu, T., 2017. Enhanced Photocatalytic Activity of Zn / Ti-LDH via Hybridizing with C60. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical** 427, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.11.031>.
101. Wang, H., 2016. Kinetics , isotherms and multiple mechanisms of the removal for phosphate by Cl- hydrocalumite. **Appl. Clay Sci.** 129, 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2016.05.018>.
102. Wang, Q., Undrell, J.P., Gao, Y., Cai, G., Bu, J., Wilkie, C.A., Hare, D.O., 1881. Synthesis of Flame-Retardant Polypropylene / LDH-Borate Nanocomposites. **Macromolecules** 46(15),6145-6150.
103. Watanable, L. S., Bovolenta, Y.R., Junior, V. R. A., Barbin, D.F., Madeira, T.B., Nixdorf, S.L. Investigation of NIR spectra pre-processing methods combined with multivariate regression for determination of moisture in powdered industrial egg. **Acta Scientiarum.** p. 1-8, 2018.
104. XIAO, H. et al. Quality assessment and discrimination of intact white and red grapes from *Vitis vinifera* L. at five ripening stages by visible and near-infrared spectroscopy. **Scientia Horticulturae**, v. 233, n. 1, p. 99-107, 2018.
105. Xu, Z.P., Stevenson, G., Lu, C., Qing, G., Lu, M., 2006. Dispersion and Size Control of Layered Double Hydroxide Nanoparticles in Aqueous Solutions. **Journal of Physical Chemistry** 110, 16923-16929.
106. ZHANG, L.; MAO, S. Application of quality by design in the current drug development. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2017.

REIVINDICAÇÕES

1. MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO **caracterizado por** utilização de sonda de infravermelho com capacidade de leitura no infravermelho próximo (NIR)

2. MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** monitoramento por NIR associado a análises estatísticas, como quimiometria

3. MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO de acordo com a reivindicação 1 e 2, **caracterizado por** associação da análise de carga superficial por potencial Zeta e morfológica por microscopia eletrônica

4. MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO de acordo com a reivindicação 1 e 2, **caracterizado por** capacidade de captação de sinais analíticos obtidos pela formação de HDL pelo método de coprecipitação ou qualquer método de síntese que gere sinais compatíveis com a presente invenção, como reconstituição, troca iônica, métodos com ureia ou tratamento hidrotérmico

5. MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO de acordo com a reivindicação 1 e 2, **caracterizado por** formação de HDL do tipo $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ ou quaisquer outros cátions divalentes ou trivalentes utilizados na produção de HDL nas proporções 2:1, 3:1 ou 4:1

6. MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO de acordo com a reivindicação 1 e 2, **caracterizado por** formação de HDL do tipo $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ ou quaisquer outros cátions divalentes ou trivalentes sintetizados em meio orgânico ou aquoso

7. MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO , **caracterizado por** formação de HDL do tipo $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$ ou quaisquer outros cátions divalentes ou trivalentes intercalados ou adsorvidos a ânions inorgânicos, como cloreto, ou orgânicos, como fármacos ou compostos bioativos

FIGURAS

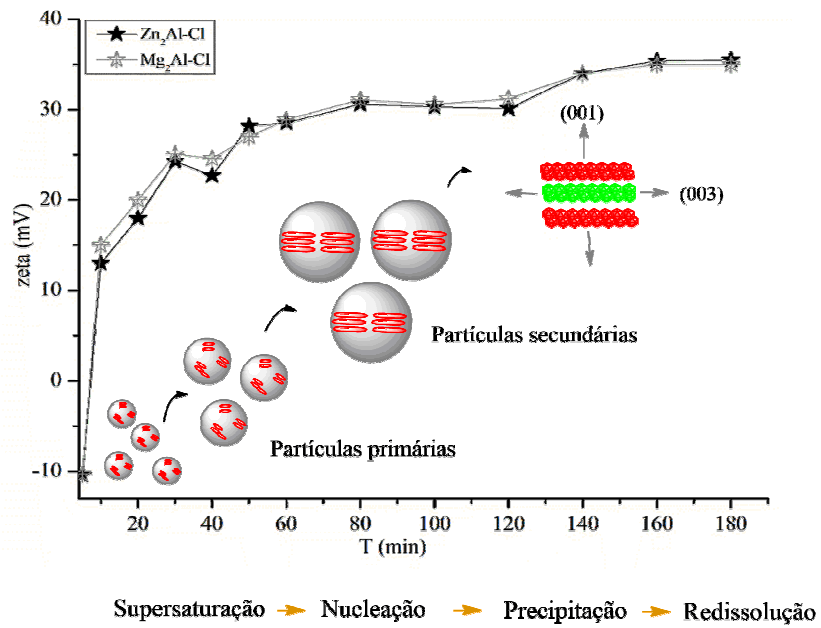


Figura 1

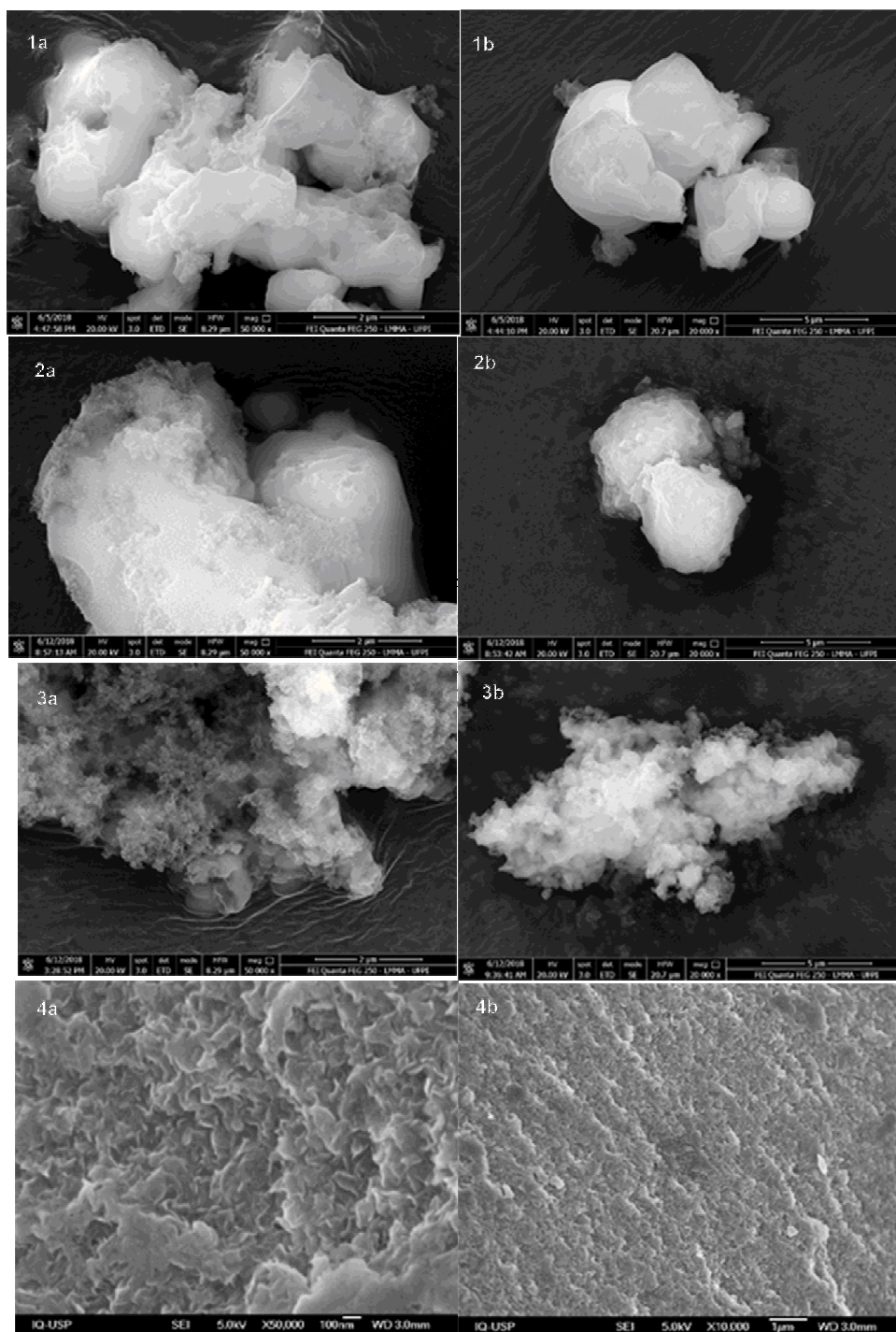


Figura 2

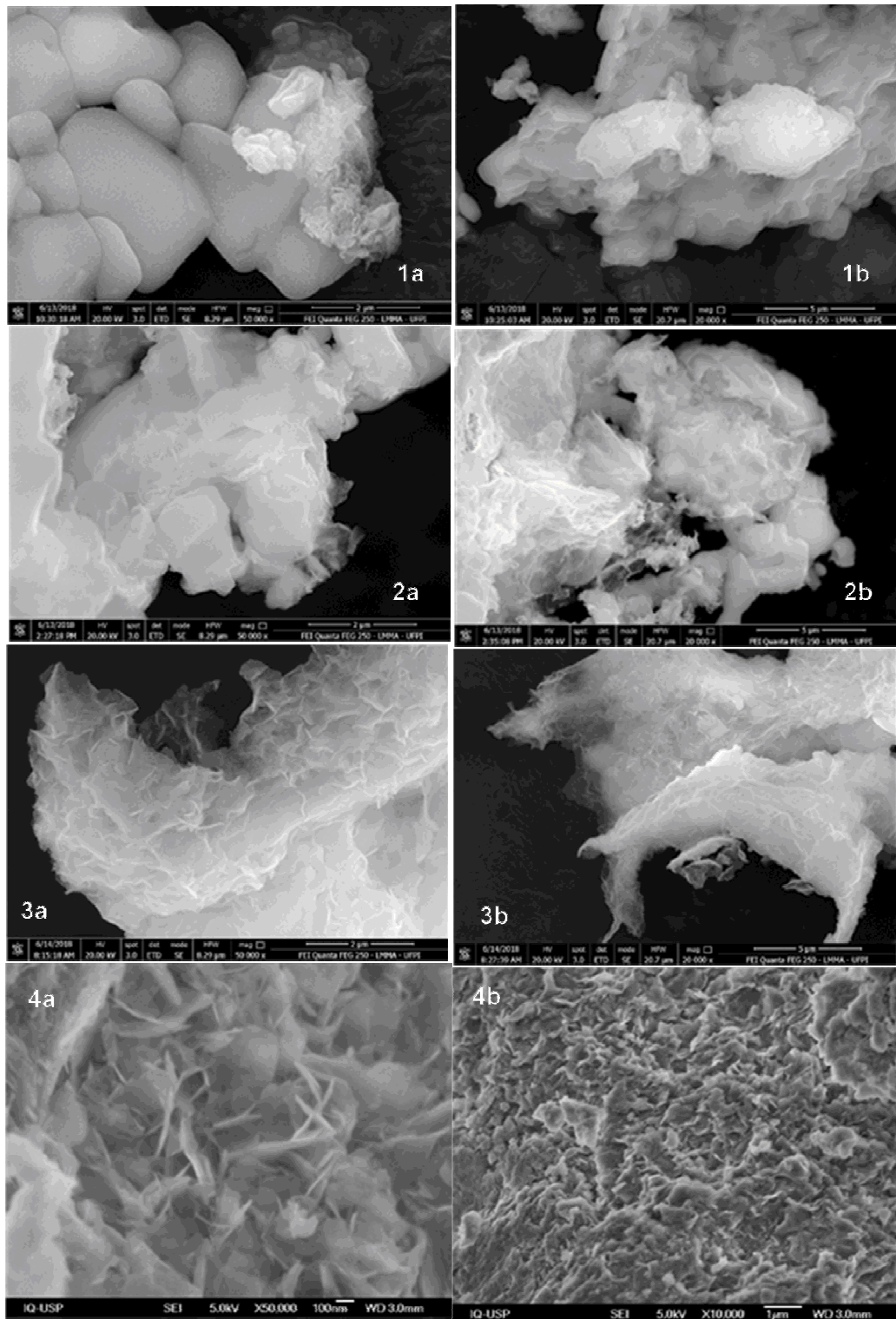


Figura 3

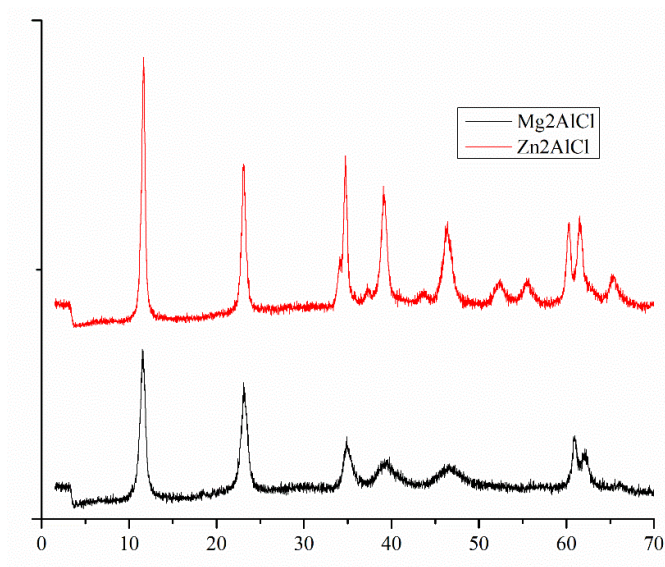


Figura 4

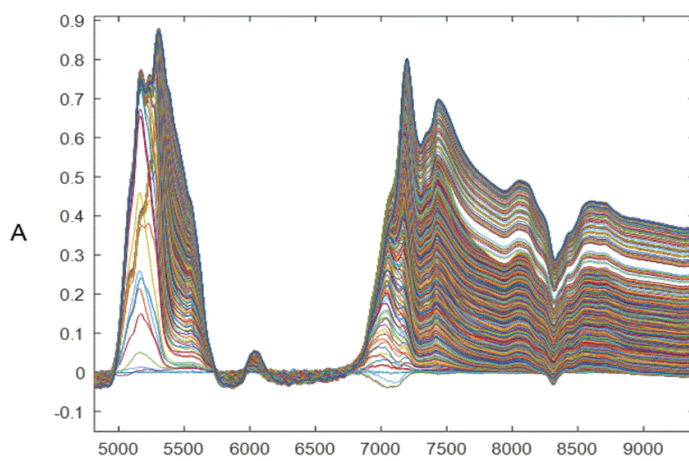


Figura 5

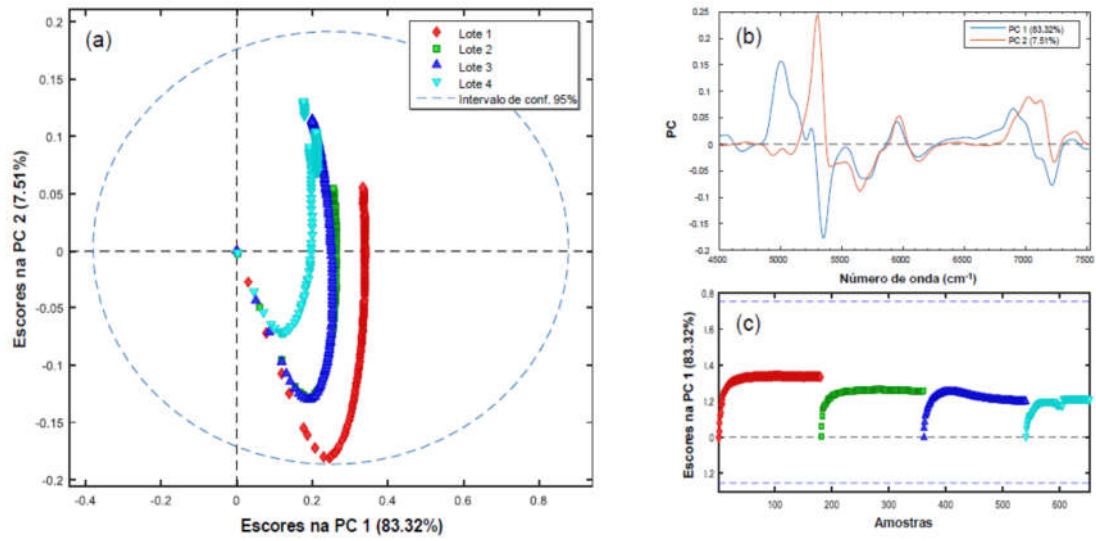


Figura 6

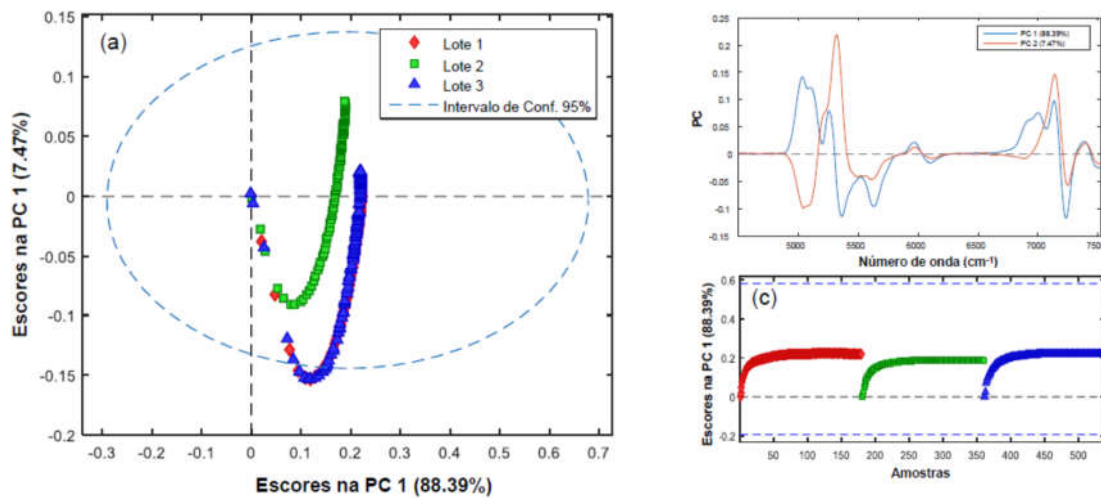


Figura 7

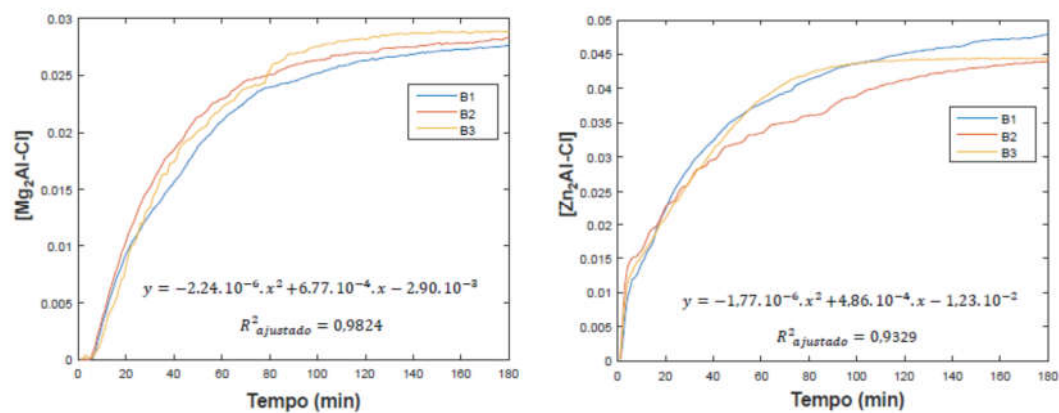


Figura 8

Elemento	Massa%	Atômica%
Na	0,7	0,8
Mg	1,7	1,7
Al	0,9	0,8
Cl	31,4	21,3
K	33,4	20,5
Au	0,8	0,1

Figura 9

Elemento	Massa%	Atomica%
Na	1,8	1,6
Mg	2,3	2,0
Al	1,1	0,9
Cl	25,2	15,0
K	26,7	14,4
Au	1,2	0,1

Figura 10

Elemento	Massa%	Atômica%
Na	0,6	0,6
Mg	5,0	4,9
Al	2,4	2,1
Cl	27,9	18,9
K	27,7	17,0
Au	0,8	0,1

Figura 11

Elemento	Massa%	Atômica%
Na	1,0	0,8
Mg	12,7	8,7
Al	7,1	4,3
Cl	6,6	3,1
K	3,5	1,5
Au	0,5	0,0

Figura 12

Elemento	Massa%	Atômica%
Na	0,0	0,0
Al	0,2	0,1
Cl	22,5	11,2
K	20,1	9,1
Zn	0,6	0,2
Au	0,5	0,0

Figura 13

Elemento	Massa%	Atomica%
Na	0.0	0.0
Al	1.3	0.8
Cl	14.2	6.7
K	14.1	6.0
Zn	3.7	0.9
Au	0.7	0.1

Figura 14

Elemento	Massa%	Atômica%
Na	0,0	0,0
Al	2,6	1,9
Cl	15,5	8,3
K	16,0	7,8
Zn	6,2	7,8
Au	0,7	0,1

Figura 15

Elemento	Massa%	Atômica%
Na	1,2	1,2
Al	00	0,0
Cl	13,9	7,7
K	9,3	4,7
Zn	16,4	5,0
Au	1,3	0,1

Figura 16

Hidróxidos	K_{ps} (mol/L)	S J/°K.mol
$Al(OH)_3$	$1,9 \cdot 10^{-33}$	85.4
$Mg(OH)_2$	$5,61 \cdot 10^{-12}$	63,18
$Zn(OH)_2$	$4,1 \cdot 10^{-17}$	81.2

Figura 17

RESUMO**MONITORAMENTO *IN LINE* PARA CONTROLE DE PRODUÇÃO DE
HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO**

A presente patente de invenção descreve o processo de monitoramento *in line* da produção de hidróxidos duplos lamelares (HDL) por uma sonda de infravermelho, com capacidade de leitura no infravermelho próximo (NIR). Esse monitoramento permite a avaliação da qualidade dos HDL produzidos e controle de suas características, que são fundamentais para a produção de sistemas de liberação de fármacos seguros e passíveis de comercialização. O presente trabalho realizou o monitoramento da síntese dos HDL $\text{Zn}_2\text{Al-Cl}$ e $\text{Mg}_2\text{Al-Cl}$, para explicar o mecanismo e a cinética de formação desses materiais em meio orgânico, pelo método de co-precipitação. Os dados foram tratados quimiometricamente, através da análise de componentes principais (PCA), e, ainda, foi possível aplicar a resolução de curva multivariada, com mínimos quadrados alternados (MCR-ALS), para demonstrar a cinética de formação dos materiais.